

## ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 615:546.57-022.532

*А.В. Александрова**Харьковский национальный медицинский университет***НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА В ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Проанализированы и обобщены литературные данные, касающиеся истории применения частиц серебра, изучены их свойства, а также намечены перспективы применения наночастиц серебра в различных отраслях медицины. Описан механизм противомикробного действия частиц серебра. Приведены сведения об экспериментальных и клинических исследованиях серебра на основе наночастиц. Рассмотрены различные направления использования наносеребра и возможные негативные последствия его использования.

**Ключевые слова:** наносеребро, нанотехнология, фармакотерапия.

Полезные свойства частиц серебра известны еще с исторических времен. Первое упоминание о целительных свойствах этого металла приходится на V в. до н. э. В древнеиндийской литературе впервые было описано обеззараживание воды с помощью раскаленного серебра. В средние века врачи и алхимики широко применяли в своих снадодбах частицы серебра, в частности «адский камень» (азотнокислое серебро) [1].

В официальной современной европейской медицине первое упоминание об использовании целебных свойств серебра приходится на 1881 г., когда немецкий акушер-гинеколог Карл Креде использовал 1–2%-ный раствор азотнокислого серебра в виде глазных капель для профилактики развития бленнореи у новорожденных. В 1970-х гг. американский ученый Роберт О. Беккер установил, что ионы серебра способствуют росту костей и убивают более 650 различных патогенных микроорганизмов.

Сегодня одним из приоритетных направлений в медицине является наномедицина, в частности нанофармакология, позволяющая влиять на молекулярный уровень организации тканей организма и осуществлять контроль строения органов. В настоящее время лишь немногие продукты нанотехнологий используются в лечебных целях, и наиболее значимым среди них является наносеребро [2].

Наносеребро (также коллоидное серебро) представляет собой наночастицы размером до 100 нм. Типичные размеры наночастиц серебра – 25 нм. Частицы серебра – один из самых перспективных нанопродуктов современных технологий. Они проявляют свое действие в основном как катализатор, снижающий действие энзима. Того энзима, который используют грибки, вирусы и одноклеточные бактерии для собственного метаболизма. Однако бактерии быстро приобретают устойчивость к антибиотикам, и последующее применение этих антибиотиков становится бесперспективным и малоэффективным. При применении коллоидного серебра данных об устойчивости штаммов не выявлено. Недостатком антибиотиков является отсутствие воздействия на вирусы и ограниченная эффективность против некоторых форм бактерий и грибков. Коллоидное серебро является эффективным средством против более 600–700 различных болезнетворных патогенов, и применение даже очень малых доз коллоидного серебра приводит к их гибели. Результаты недавних исследований ученых Бостонского университета показали, что применение антибиотиков с добавлением серебра в сотни раз повышает антибактериальную эффективность препаратов против патогенных микроорганизмов, устойчивых к воздействию антибиотиков [3].

© А.В. Александрова, 2016

Основным механизмом действия, посредством которого наночастицы серебра проявляют свои антибактериальные свойства, является прикрепление и проникновение их в клеточную стенку бактерий. Наночастицы реализуют свое действие в двух основных направлениях: они прикрепляются к поверхности клеточной мембраны и препятствуют ее функционированию (нарушают проницаемость и дыхание мембраны); они способны проникать внутрь клетки бактерий и вызывать дальнейшее нарушение ее функционирования – возможно воздействие на ДНК (воздействие на серо- и фосфорсодержащие соединения). Эффект серебра является дозозависимым и более выражено проявляется по отношению к грамотрицательным организмам, чем к грамположительным [4].

Наночастицы серебра имеют удивительно необычные физические, химические и биологические свойства. Благодаря своей мощной противомикробной и противовирусной активности, тонкие покрытия из наночастиц серебра используются для защиты поверхностей некоторых имплантатов, а также нашли широкое применение для лечения ран, различных видов ожогов (термических, ультрафиолетовых и др.), хронических язв [5]. Серебряные наночастицы, а также ионы серебра  $Ag^+$  могут быть полезны в замедленных процессах заживления ран у пациентов с сахарным диабетом с минимальными рубцами, так как заживление диабетических ран зависит от многих вторичных инфекций.

Недавно было обнаружено, что лекарство с добавлением малых доз серебра имеет большую эффективность против бактерий, вызывающих желудочно-кишечные заболевания и инфекции мочеиспускательного канала. Согласно многочисленным исследованиям, коллоидное серебро может лечить инфекции, вызванные стафилококками и имеющие резистентность к антибиотикам, кандиды, а также бороться с другими грибковыми заболеваниями нашего тела [6].

Однако антибактериальное действие ионов серебра специфично не по инфекции (например, как у  $\beta$ -лактамных антибиотиков), а по клеточной структуре. Это связано с тем, что клетки человека не содержат пептидогликанов – основного структурного элемента клеточной стенки бактерий. Поэтому частицы наносеребра не имеют точки приложения своего действия на пептидогликаны, в том числе и человека [7, 8].

Бельгийским ученым на основе наночастиц серебра удалось создать «серебряную пулю» путем добавления наночастиц серебра к полезным бактериям (например, к бактериям йогурта), что открывает возможность этим бактериям бороться, а также разрушать вирусы. Обнаружено также, что так называемые «серебряные пули» препятствуют дальнейшему распространению инфекции вирусом в организме.

Изучение антиоксидантных свойств нанокompозита высокодисперсного кремнезема и наночастиц серебра в условиях оксидативного стресса *in vitro* показало, что наночастицы серебра обладают также антиоксидантными свойствами [9].

Как свидетельствуют данные последних лет, серебро также имеет мощные иммуномодуляторные свойства, сравнимые по эффективности с гормонами стероидной структуры. Иммуномодуляторный эффект является дозозависимым – ионы серебра могут как стимулировать, так и угнетать фагоцитоз. Под влиянием частиц серебра повышается количество IgG, A, M, а также возрастает процентное содержание абсолютного количества Т-лимфоцитов [10–12].

Согласно данным литературы, чувствительность разных патогенных и непатогенных бактерий к частицам  $Ag$  неодинакова. Показано, что патогенная микрофлора имеет большую чувствительность к ионам серебра, чем непатогенная. Исходя из этого, учеными разработан способ фармакотерапии дисбактериоза различного генеза раствором серебра (в концентрации 500 мкг/л) методом полостного электрофореза с достижением выраженного лечебного эффекта [13].

В исследовании немецких ученых продемонстрирована выраженная антибактериальная активность наночастиц серебра относительно микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам (*S. epidermidis*, метицилинстойкий *S. epidermidis* и метицилинстойкий *S. aureus*) при добавлении в костный цемент [14]. Комплекс наносеребра с имидазол циклофосфаном имеет такую же противомикробную активность, как и 0,5%-ный раствор серебра нитрата в отношении *S. aureus*, а также *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *A. niger* и *S. cerevisiae* [15].

В литературе имеются данные, что серебряные наночастицы, наряду с их антимикробной активностью, оказывают токсическое воздействие на здоровье человека и окружающую среду.

Избыток наночастиц или ионов серебра негативно влияет на организм – изменяет цвет кожи и оболочки глаза. Кроме того, растворимые соединения серебра могут привести к токсическому воздействию на печень и почки, дыхательную систему и пищевой тракт, а также на изменения в клетках крови. Негативно влияют наночастицы на мужскую репродуктивную систему: они способны проникать через гематотестикулярный барьер, накапливаться там и негативно влиять на сперматозо-

иды. Серебро может также накапливаться в нервной ткани центральной нервной системы, вызывая тяжелые нервные расстройства [16].

Таким образом, наносеребро находит все более широкое применение в медицинской практике для терапии широкого спектра заболеваний различных органов и систем. Однако данные, свидетельствующие об отрицательном воздействии наночастиц на организм, остаются актуальными и требуют дальнейшего изучения.

### Литература

1. Серебро в медицине / М.Е. Благитко, А.В. Бурмистов, А.П. Колесников и др. // Новосибирск: Наука-Центр, 2004. – 254 с.
2. Михиенкова А.И. Наночастицы серебра: характеристика и стабильность антимикробного действия коллоидных растворов / А.И. Михиенкова, Ю.П. Муха // Довкілля та здоров'я. – 2011. – № 1. – С. 55–59.
3. Synthesis and antibacterial properties of silver nanoparticles / C. Baker, A. Pradhan, L. Pakstis, et al. // J. Nanosci Nanotechnol. – 2005. – Vol. 5, No. 2. – P. 244–249.
4. Use of nanosilver in consumer products / K.W. Lem, A. Choundhury, A.A. Hakhani, et al. // J. Recent Pat Nanotechnol. – 2012. – Vol. 6, No. 1. – P. 60–72.
5. Alexander J.W. History of the medical use of silver / J.W. Alexander // Surg. Infect. – 2009. – Vol. 10, No. 3. – P. 289–292.
6. The progress of silver nanoparticles in the antibacterial mechanism, clinical application and cytotoxicity // C. You, C. Han, X. Wang, et al. // Mol. Biol. Rep. – 2012. – Vol. 39, No. 9. – P. 9193–9201.
7. Braydich-Stolle L. Cytotoxicity of nanoparticles of silver in mammalian cells / L. Braydich-Stolle, S. Hussain, J. Schlager // Toxicological Sciences, 2005. – 380 p.
8. Soni I. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on E. coli as a model for Gram-negative bacteria / I. Soni, B. Salopek-Bondi // J. Colloid Interface Sci. – 2004. – № 27. – P. 70–82.
9. Савченко Д.С. Изучение антиоксидантных свойств нанокомпозита высокодисперсного кремнезема с наночастицами серебра / Д.С. Савченко // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 4 (73). – С. 124–128.
10. Stratchounski L.S. Antibiotic resistance in Russia / L.S. Stratchounski, O.U. Stetsiouk // Antibiotics Chemother. – 1997. – Vol. 1, No. 4. – P. 8–9.
11. Williams J.D. Antibiotic resistance / J.D. Williams // Antibiotics Chemother. – 1998. – Vol. 2, No. 4. – P. 15–16.
12. Woraz K. Antimicrobial property of silver / K. Woraz // Toxicol. – 2001. – No. 12. – P. 89–93.
13. Чекман И.С. Нанотехнология: экспериментально-клинический аспект / И.С. Чекман // Врач. дело. – 2008. – № 3–4. – С. 104–109.
14. An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement / V. Alt, T. Bechert, P. Steinrücke et al. // Biomaterials. – 2004. – Vol. 25, No. 18. – P. 4383–4391.
15. Silver(I)-imidazole cyclophane gem-diol complexes encapsulated by electrospun terephthalic nanofibers: formation of nanosilver particles and antimicrobial activity / A. Melaiye, Z. Sun, K. Hindi, et al. // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127, No. 7. – P. 2285–2291.
16. Чекман И.С. Нанотехнології у розробці систем доставки лікарських засобів / І.С. Чекман, А.О. Прискока // Український мед. часопис. – 2010. – № 1 (75). – С. 14–18.

### А.В. Александрова

#### НАНОЧАСТКИ СРІБЛА У ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Проаналізовані і узагальнені літературні дані про історію застосування частинок срібла, вивчені їх властивості, а також намічені перспективи застосування наночастинок срібла в різних галузях

медицини. Описано механізм протимікробної дії частинок срібла. Наведено відомості про експериментальні та клінічні дослідження срібла на основі наночасток. Розглянуто різні напрями використання наносрібла і можливі негативні наслідки його використання.

**Ключові слова:** срібло, наночастинки, фармакотерапія.

*A.V. Aleksandrova*

#### **SILVER NANOPARTICLES IN THE PHARMACOTHERAPY**

The article analyzes and summarizes the published data on the history of the use of silver particles of their known properties, as well as the prospects for the use of silver nanoparticles in different branches of medicine. The mechanism of action by which an antimicrobial effect is manifested silver particles. Data on the experimental and clinical studies based on silver nanoparticles. We also consider the various uses of nanosilver and possible negative consequences of its use.

**Key words:** silver, nanoparticles, pharmacotherapy.

*Поступила 01.12.15*